

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С ТАБАКОКУРЕНИЕМ И ПРОЯВЛЕНИЯ СОСУДИСТОЙ ДИСФУНКЦИИ

Татьяна Александровна БРОДСКАЯ<sup>1</sup>, Вера Афанасьевна НЕВЗОРОВА<sup>1</sup>, Борис Израилевич ГЕЛЬЦЕР<sup>1</sup>, Евгений Анатольевич КОЦЮРБИЙ<sup>1</sup>, Ирина Григорьевна АГАФОНОВА<sup>2</sup>, Павел Александрович ЛУКЬЯНОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава, 690002, г. Владивосток, пр-кт Острякова, 2

<sup>2</sup>Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН, 690022, г. Владивосток, проспект 100-летия Владивостока, 159

Показана необходимость и целесообразность изучения патогенеза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на моделях *in vivo*. Проведен анализ имеющихся в арсенале современного исследователя возможностей моделирования ХОБЛ. Одним из приоритетных направлений является воссоздание адекватных черт ХОБЛ, в том числе с системными проявлениями, с табакокурением. Описана и воспроизведена *in vivo* модель ХОБЛ у мышей под воздействием вдыхания табачного дыма. Показано, что такое моделирование характеризуется не только достоверным развитием локальных легочных признаков ХОБЛ (эмфизема, деформация бронхов), но и системных проявлений этого заболевания, в частности, системной дисфункции сосудистого эндотелия. Полученные результаты подтверждают возможность успешного использования описанного способа *in vivo* моделирования ХОБЛ у мышей с табакокурением для изучения различных, в том числе системных аспектов этого распространенного заболевания человека.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, экспериментальное моделирование, табакокурение, мышь.

Доказательная медицина, констатируя многочисленность клинических проявлений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), все чаще относит ее к системной патологии [1, 2]. Заболеваемость и смертность от ХОБЛ во всем мире не только не снижается, но и остается стабильно высокой. Несмотря на богатый опыт изучения различных клинических и патогенетических аспектов этого заболевания, до сих пор недостаточно изученными остаются многие вопросы. Например, неясны причины динамического ухудшения церебрального метаболизма, способного приводить к нарушению ментальных функций, или нарушения механических свойств центральных артерий при ХОБЛ и др. [3, 4]. Поэтому проблема всестороннего изучения ХОБЛ в ближайшие годы будет оставаться весьма актуальной. Далеко не все черты болезни возможно изучить, работая только на клиническом материале в силу известных, в том числе этико-деонтологических, обстоятельств. В связи с этим остро встает вопрос

об экспериментальном моделировании ХОБЛ у животных *in vivo*. На современном этапе такие модели способны реально помочь в понимании молекулярных и клеточных механизмов патогенеза ХОБЛ.

Анализ имеющихся в арсенале современного исследователя возможностей показал, что наиболее подходящим видом животных для моделирования и изучения ХОБЛ *in vivo* является мышь. Главной причиной этого служит большое сходство патогенетических иммунных механизмов ХОБЛ мыши и человека, как врожденных, так и адаптивных [5, 6]. К преимуществам относятся достаточная изученность анатомии, физиологии и геномного ряда мышей, позволяющие активно манипулировать с экспрессией генов, а также короткий жизненный цикл и относительно низкая экономическая стоимость содержания этих животных.

Существует несколько подходов, с помощью которых воспроизводятся различные черты патогенеза ХОБЛ в эксперименте *in vivo* [5, 7].

**Бродская Т.А.** — канд.м.н., руководитель отдела аспирантуры и докторантуры, ассистент кафедры терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки, e-mail: brodskaya@mail.ru

**Невзорова В.А.** — д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки, проректор по научно-исследовательской работе, e-mail: vgmi.nauka@mail.ru

**Гельцер Б.И.** — член-корр. РАМН, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, e-mail: brodskaya@mail.ru

**Коцюрбий Е.А.** — канд.м.н., доцент кафедры патологической анатомии ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава, e-mail: vgmi.nauka@mail.ru

**Агафонова И.Г.** — канд.б.н., н.с. лаб. биоиспытаний и механизма действия биологически активных веществ, e-mail: paluk@mail.ru

**Лукьянов П.А.** — д.х.н., проф., руководитель лаборатории химии неинфекционного иммунитета, e-mail: paluk@mail.ru

Во-первых, это методы интратрахеальной инстилляций тканевых деградирующих ферментов, вызывающих эмфиземоподобные разрушения легочной паренхимы. Эти методы основаны на протеазно-антипротеазной теории патогенеза ХОБЛ [7]. К их преимуществам можно отнести быстрое наступление ожидаемого эффекта эмфиземы. Однако данные методы не способны воспроизвести специфические системные эффекты ХОБЛ в силу местного воздействия патогена [6].

Во-вторых, методы, связанные с ингаляцией вредных веществ, таких как табачный дым, диоксид серы, диоксид азота, озон и др. Эти субстанции в зависимости от длительности экспозиции, воздействующей дозы и линии (породы) животных способны вызывать разной выраженности эмфиземоподобные изменения в легких и некоторые системные эффекты ХОБЛ [8, 9]. Определено, что выраженность эффекта от вдыхания патологических субстанций находится в сильной зависимости от линии мышей [9].

В-третьих, использование моделей с участием трансгенных мышей с избыточной экспрессией специфических генов или их селективным подавлением. Такие животные могут использоваться для моделирования ХОБЛ *per se* или в комбинации с другими экспериментальными подходами, например с вдыханием табачного дыма [10, 11]. В первом случае признаки эмфиземы и некоторые другие проявления ХОБЛ развиваются в процессе жизни животного без всякого дополнительного воздействия по мере взросления [11].

Несмотря на то, что не все курильщики заболевают ХОБЛ в силу индивидуальных гено- и фенотипических особенностей, на сегодняшний день доказана патогномичная роль хронического вдыхания табачного дыма в этиопатогенезе ХОБЛ у человека [6]. На 15 Европейском респираторном конгрессе в 2005 году успешно прошла школа «Экспериментальные модели ХОБЛ и астмы», в рамках которой особое внимание было уделено характеристикам и проблемам моделей *in vivo*, наиболее этиологически и патогенетически приближенных к заболеваниям человека. Одно из направлений — воссоздание адекватных черт ХОБЛ у мышей с табакокурением, в том числе с системными проявлениями.

Целью данной работы было воспроизведение и описание *in vivo* модели ХОБЛ у мышей под воздействием вдыхания табачного дыма и изучение проявлений сосудистой дисфункции.

## Материал и методы исследования

Материалом исследования послужили 40 мышей-самцов линии C57BL (рекомендованы для моделирования эмфиземы [9]) 6–8-недельного возраста весом  $24,2 \pm 1,5$  г. Животные находились в стандартных условиях содержания в виварии при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Все мыши были рандомизированы на две группы: 30 особей — экспериментальная и 10 — контрольная. За основу моделирования экспериментальной ХОБЛ (ЭХОБЛ) был взят один из протоколов с табакокурением [6].

Животные подвергались хроническому воздействию табачного дыма от 1 сигареты 3 раза в день (между затравками 2 часа бездымного периода) 5 дней в неделю на протяжении 5 месяцев в специальной курительной камере (рис. 1). Дым продуцировался курительным устройством (рис. 2) из сигарет «Прима», Россия (смолы — 13 мг на сигарету, никотин — 0,7 мг на сигарету).

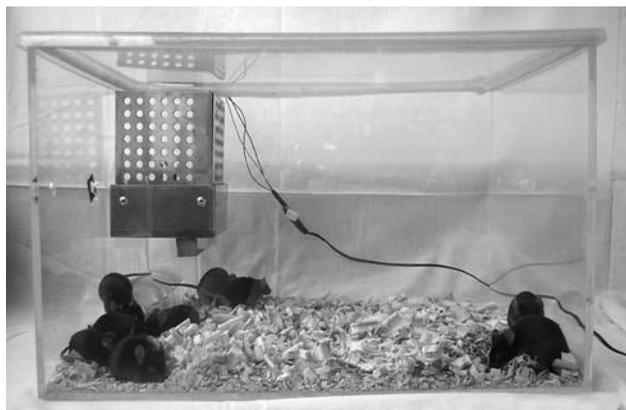
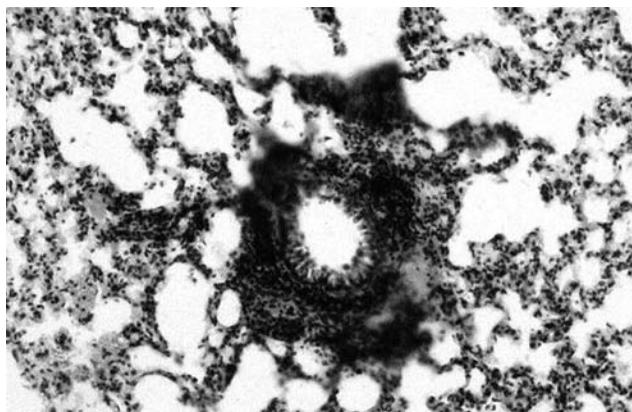


Рис. 1. Экспериментальное моделирование ХОБЛ у мышей с табакокурением. Курительная камера.



Рис. 2. Курительное устройство



*Рис. 3. Участок легкого экспериментального животного. Перибронхиальный склероз с рассеянной полиморфноклеточной лейкоцитарной инфильтрацией в стенке. Пролiferация бокаловидных клеток слизистой оболочки бронха. Эмфизема легких. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x 200.*

Развитие ЭХОБЛ верифицировалось путем гистологической регистрации хронического воспаления и ремоделирования в дыхательных путях у всех животных экспериментальной группы (рис. 3). Системные проявления ЭХОБЛ, в частности признаки системной эндотелиальной дисфункции, были зафиксированы с помощью магнитно-резонансного томографического сканирования (МРТС) магистральных и церебральных артерий на томографе для экспериментальных исследований «PharmaScan US 70/16» («Bruker», Германия) с напряженностью магнитного поля 7,0 Тл, частотой 300 МГц и катушкой типа BGA 09P по стандартной методике. МРТС выполнялось с фиксацией и обездвиживанием животных путем внутрибрюшинного введения растворов рометара (Xylazinum, «Spora», Чехия) в концентрации 5,5 мг/кг и реланиума 37 мг/кг соответственно. Определяли анатомо-топографическое строение магистрального и церебрального русла кровеносной системы. Послойные срезы во фронтальной, сагиттальной и горизонтальной плоскостях с получением T2-томограмм и томограмм, взвешенных по протонной плотности, проводили с применением импульсной последовательности RARE\_8, MSME, 3DToF. Окципитальная трехмерная конструкция сосудистого бассейна выполнялась на лицензионном программном обеспечении ParaVision 3.0.2 («Bruker», Германия).

Изучение вазомоторных реакций осуществляли, используя фармакологические тесты: эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) — ацетилхолиновый, эндотелийнезависимая вазо-

дилатация (ЭНЗВД) — нитроглицериновый, эндотелийзависимая вазоконстрикция (ЭЗВК) — N-монометил-L-аргининовый (L-NMMA), эндотелийнезависимая вазоконстрикция (ЭНЗВК) — норадреналиновый тесты, выполненные по стандартной методике [12]. Интерпретация тестов заключалась в непосредственном измерении диаметра среднемозговой и сонной артерий с использованием двух точек, устанавливаемых МРТ-курсором: первой — на границе адвентиция/медия латеральной стенки артерии, второй — на границе медиа/адвентиция медиальной стенки до и после теста.

Результаты обрабатывались по правилам вариационной статистики с использованием пакета программы MS Office Excel 2003. Достоверность различий между группами вычисляли критерием t Стьюдента. Достоверным считали значение при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты исследования и обсуждение**

Хроническое воспаление в дыхательных путях играет первичную роль в формировании комплекса патологических изменений при ХОБЛ. Морфологическое исследование ткани легких экспериментальных животных выявило следующие изменения. В субплевральном пространстве, преимущественно верхушек легких, видно истончение и частичный разрыв межальвеолярных перегородок. Отмечалось чередование альвеол с эмфизематозно расширенными просветами и зоны дистелектазов. Бронхи деформированы, неправильной формы за счет неравномерных очагов склероза. Эпителий долевых бронхов уплотнен на всем протяжении. В терминальных отделах бронхов отмечалась пролиферация бокаловидных клеток (рис. 3). В стенках долевых и сегментарных бронхов, а также в периваскулярных пространствах прилежащих сосудов наблюдалась пролиферация фибробластов. Среди соединительнотканых элементов отмечалось рассеянное скопление полиморфноклеточных лейкоцитов. Встречались магистральные сосуды с очагами склероза и эластофиброза.

Кроме верификации развития ХОБЛ непосредственно в дыхательной системе мышей нам удалось зафиксировать признаки системных нарушений у животных с ЭХОБЛ. В частности, в экспериментальной группе регистрировалась системная дисфункция церебральных и магистральных артерий.

Средние значения показателей вазомоторной функции церебральных и магистральных артерий представлены в **таблице**. Анализ результатов МРТС сосудов в группе ЭХОБЛ

Результаты исследования вазомоторной функции церебральных и магистральных артерий у мышей с ЭХОБЛ ( $M \pm m$ )

Показатель	Церебральные артерии		Магистральные артерии	
	Контроль	ЭХОБЛ	Контроль	ЭХОБЛ
Исходный диаметр артерии, мм	0,19 ± 0,02	0,21 ± 0,01	0,34 ± 0,01	0,35 ± 0,01
ЭЗВД, % (ацетилхолиновый тест)	4,26 ± 0,88	-1,56 ± 0,91***	7,33 ± 0,64	-6,44 ± 0,81***
ЭНЗВД, % (нитроглицериновый тест)	15,07 ± 2,42	3,20 ± 1,01***	20,86 ± 1,88	6,41 ± 0,62***
ЭЗВК, % (L-НММА-тест)	-11,49 ± 0,93	-23,1 ± 2,9***	-20,65 ± 1,04	34,11 ± 4,71***
ЭНЗВК, % (норадреналиновый тест)	-8,08 ± 0,83	-10,43 ± 1,92	-25,51 ± 1,31	-19,41 ± 1,62**

Примечание: звездочкой обозначена достоверность различий между ЭХОБЛ и контролем: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

в состоянии покоя показал недостоверную тенденцию к увеличению исходного их диаметра в соответствующих областях по сравнению с интактными животными.

В группе ЭХОБЛ при эквивалентном стимуле возникала патологическая вазоконстрикция каротидных артерий, тогда как в церебральных сосудах состояние просвета практически не менялось. ЭЗВД при ХОБЛ оказалась менее уязвимой и характеризовалась расширением просвета артерий, хотя в достоверно меньшей степени, чем в контрольной группе ( $p < 0,01$ ). При этом степень прироста ЭЗВД была менее выражена в церебральных сосудах, чем в каротидном бассейне. Иными словами, при хроническом воздействии табачного дыма в результате моделирования ХОБЛ наиболее уязвимым звеном формирования эндотелиальной дисфункции является ее эндотелийзависимый компонент. При этом церебральные сосуды демонстрируют большую устойчивость эндотелиальной выстилки артерий к синтезу вазодилатирующих соединений и менее выраженную реактивность гладкомышечных клеток, чем периферические артерии [12].

Как известно, эндотелиальная дисфункция является типичным элементом патогенеза ХОБЛ и начинает регистрироваться с ранних этапов заболевания [13]. При этом на далеко зашедших стадиях ХОБЛ может наблюдаться глубокое угнетение функционального статуса эндотелия вплоть до его ареактивности или инверсии реакции на обычные релаксирующие стимулы [13, 14]. Эффект ацетилхолина напрямую зависит от функционально-анатомических свойств эндотелия. В норме при воздействии на специфические рецепторы эндотелиоцита ацетилхолин вызывает усиление синтеза NO, приводя к эндотелийзависимой вазодилатации. Однако при непосредственном взаимодействии с гладкими миоцитами ацетилхолин обладает

способностью вызывать их сокращение и вазоконстрикцию [15, 16]. На практике это означает, что введение ацетилхолина при здоровом эндотелии и его нормальной функции вызывает расширение артерий, а с развитием дисфункции/повреждения эндотелия наблюдается недостаточная вазодилатация или даже патологическая вазоконстрикция. При этом обнаружение последней является свидетельством достаточно грубого повреждения эндотелия [17]. Снижение восприимчивости гладкомышечных клеток сосудов к нитровазодилаторам, по общему мнению, инициирует патогномичная для ХОБЛ гипоксия [14]. Кроме того, при ХОБЛ наблюдается ремоделирование стенок артерий, в результате которого повышается их жесткость, артерия теряет способность к нормальному реагированию на предъявляемые воздействия [4, 13]. Установленная нами при ЭХОБЛ большая устойчивость механизмов ЭЗВД церебральных сосудов к воздействию компонентов табачного дыма может быть объяснена известными механизмами ауторегуляции мозгового кровотока [8].

При анализе констрикторного звена вазомоторной функции сосудистого эндотелия также установлено наличие достоверных различий между группами. Так, у животных с ЭХОБЛ вазоконстрикторный ответ среднемозговой артерии на ЭЗВК-тест был в 2 раза сильнее по сравнению с контрольной группой, достигая  $-23,1 \pm 2,9\%$  ( $p < 0,01$ ). Одновременно введение L-НММА сужало сонную артерию в группе с ХОБЛ на  $34,1 \pm 4,7\%$ , что превосходило контрольные показатели в 1,7 раза ( $p < 0,01$ ). Степень уменьшения просвета церебральных сосудов в ответ на введение норадреналина при ЭХОБЛ достоверно не отличалась от контрольного уровня ( $p > 0,05$ ), а в магистральных сосудах уменьшалась 1,3 раза ( $p < 0,01$ ). Из полученных данных следует, что на фоне ЭХОБЛ

параллельно усиливались и эндотелийзависимый, и эндотелийнезависимый констрикторные ответы мозговых и магистральных артерий, но первый — в большей степени. Причем если в магистральном бассейне ЭНЗВК была достоверно увеличена по сравнению с контролем, то в церебральном бассейне данное звено оказалось нарушенным незначительно ( $p > 0,05$ ). Таким образом, нами выявлены региональные особенности нарушения функционального состояния вазомоторного аппарата различных отделов системы кровообращения при ЭХОБЛ.

Усиление ЭЗВК при ХОБЛ по данным клинических и экспериментальных работ взаимосвязано с компонентами системного воспалительного ответа, окислительным стрессом, гипоксемией и гиперкапнией, вызывающими повышенную выработку эндотелиоцитами эндотелина-1 и других констрикторных агентов, снижение синтеза эндогенного NO и простаглицлина [13, 14]. При этом зарегистрированные региональные особенности могут наблюдаться за счет повышенной активности нитрооксидергической системы эндотелия мозговых сосудов, обусловленной известной ауторегуляцией церебральных сосудов [15, 16].

Итак, при воспроизведенной нами ЭХОБЛ имеет место эндотелиальная дисфункция сосудов церебрального и магистрального бассейнов, характеризующаяся достоверным усилением и преобладанием констрикторной активности артерий. Становление ХОБЛ ассоциировано с появлением парадоксальной вазомоторной реакции сосудистого эндотелия на ацетилхолиновый тест. Развитие ЭХОБЛ у мышей проявляется региональным своеобразием регуляции циркуляторного гомеостаза. Наблюдается чрезмерное сокращение дилатационных резервов региональной автономности церебральных артерий на фоне ассиметричного роста каротидной констрикции.

Таким образом, воспроизведение *in vivo* модели ЭХОБЛ у мышей под воздействием вдыхания табачного дыма характеризуется достоверным развитием не только локальных легочных признаков ХОБЛ (эмфизема, деформация бронхов), но и системных проявлений этого заболевания, в частности, системной дисфункции сосудистого эндотелия.

Полученные результаты подтверждают возможность успешного использования описанного способа *in vivo* моделирования ХОБЛ у мышей с табакокурением для изучения различных, в том числе системных, аспектов этого распространенного заболевания человека.

## Литература

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. 2007. 3: 7-12.
2. Avdeev S.N. COPD as a systemic disease. Pulmonology. 2007. 3: 7-12.
3. Agusti A., Neff T.A. Chronic obstructive pulmonary disease: A systemic disease // Proceedings of the ATS. 2006. 3 (6). 478-481.
4. Бродская Т.А., Гельцер Б.И. Особенности механических свойств центральных артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких // Сборник материалов I межрегиональной конференции по сочетанной патологии. Иркутск, 2007. 56-59.
5. Brodskaya T.A., Geltser B.I. Features of mechanical properties of the central arteries at patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Materials of I interregional conference on comorbidities. Irkutsk. 2007. 56-59.
6. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Котельников В.Н. и др. Эндотелиальная дисфункция церебральных и магистральных артерий при хронической обструктивной болезни // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 2007. 12: 617-621.
7. Geltser B.I., Brodskaya T.A., Kotelnikov V.N. et al. Endothelial dysfunction of cerebral and major arteries in chronic obstructive pulmonary disease. Experimental biology and medicine. 2007. 12: 617-621.
8. Canning B.J. Modeling asthma and COPD in animals: a pointless exercise? // Curr. Opin. Pharmacol. 2003. 3: 244-250.
9. Joos G.F. Cigarette smoke in mice, rats and guinea-pigs: value to the study of pathogenic factors involved in COPD // Experimental Models for COPD and Asthma. 15 ERC. Copenhagen, 2005. 9-38.
10. March T.H., Green F.H., Hahn F.F., Nikula K.J. Animal models of emphysema and their relevance to studies of particle-induced disease // Inhal. Toxicol. 2000. 12 (S4): 155-187.
11. Филатова О.В., Киселев В.Д., Требухов О.В., Козлова Л.Д. Региональные различия в зависимых от эндотелия сосудистых реакциях на повышение скорости потока // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 1999. 12: 1503-1511.
12. Filatova O.V., Kiselev V.D., Trebukhov O.V., Kozlova L.D. Regional distinctions in endothelium dependent vascular reactions to stream speed increase. Russian Physiological journal of I.M. Sechenov. 1999. 12: 1503-1511.
13. Guerassimov A., Hoshino Y., Takubo Y. et al. The development of emphysema in cigarette smoke-exposed mice is strain dependent // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. 170: 974-80.
14. Mahadeva R., Shapiro S.D. Chronic obstructive pulmonary disease: Experimental animal models of pulmonary emphysema // Thorax. 2002. 57: 908-914.
15. Shapiro S.D. Animal models for chronic obstructive pulmonary disease. Age of klotho and marlboro mice // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2000. 22: 4-7.
16. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Агафонова И.Г., Лукьянов П.А. Неинвазивное исследование вазодилатирующей активности церебральных артерий белой

крысы // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 2005. 11: 587-591.

*Geltser B.I., Kotelnikov V.N., Agafonova I.G., Lukyanov P.A.* Noninvasive research of the vasodilated activity of white rat cerebral arteries. Experimental biology and medicine. 2005. 11: 587-591.

13. *Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И., Моткина Е.В.* Эндотелиальная дисфункция и болезни органов дыхания // Тер. архив. 2007. 3: 76-84.

*Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Geltser B.I., Motkina E.V.* Endothelial dysfunction and pulmonary diseases. Therapeutic Archive. 2007. 3: 76-84.

14. *Моткина, Е.В., Невзорова В.А.* Функциональное состояние сосудистого эндотелия и хроническое воспаление при ХОБЛ // Тихоокеанский мед. журнал. 2005. 2: 34-37.

*Motkina E.V., Nevzorova V.A.* Functional condition vascular endothelium and a chronic inflammation in COPD. Pacific Medical Journal. 2005. 2: 34-37.

15. *Ананьев В.Н., Манухин Б.Н., Ананьева О.В.*

Адрено- и холинореактивность системного и регионального кровоснабжения при адаптации к холоду. М.: КРУК, 2002. 132.

*Ananjev V.N., Manuchin B.N., Ananjeva O.V.* Adreno- and cholino-reactivity of systemic and regional blood circulation in cold adaptation. M.: KRUK, 2002. 132.

16. *Мотавкин П.А.* Регуляция мозгового кровообращения. Владивосток: ВГМУ, 1992. 43.

*Motavkin P.A.* Regulation of brain blood circulation. Vladivostok: VG MU, 1992. 43.

17. *Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Смагина Л.В.* Влияние метаболических факторов на вазорелаксирующую функцию эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией // Клин. медицина. 2005. 10: 25-30.

*Demidova T.U., Ametov A.S., Smagina L.V.* Influence of metabolic factors on vasorelaxed endothelium function in patients with 2-nd type diabetes combined to arterial hypertension. Clinical medicine. 2005. 10: 25-30.

## EXPERIMENTAL MODELING OF CHRONIC OBSTRUCTIVE DISEASE OF LUNGS WITH TOBACCO SMOKING AND EVIDENCES OF VASCULAR DYSFUNCTION

**Tatyana Aleksandrovna BRODSKAYA<sup>1</sup>, Vera Afanas'evna NEVZOROVA<sup>1</sup>, Boris Izralevich GEL'TSER<sup>1</sup>, Evgeni Anatol'evich KOTSYURBI<sup>1</sup>, Irina Grigor'evna AGAFONOVA<sup>2</sup>, Pavel Aleksandrovich LUK'YANOV<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Vladivostok State Medical University  
2, Ostrykova st., Vladivostok, 690002

<sup>2</sup>Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of the Far eastern department of the RAS  
159, 100-anniversaries of Vladivostok st., Vladivostok, 690022

In this work necessity and expediency of studying of pathogenesis chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on in vivo models was shown. The analysis of available arsenal of the modern researcher opportunities to COPD modeling was carried out. One of priority directions is the reconstruction of adequate features of COPD, including systemic symptoms, is the models with tobacco smocking. There was described and reproduced in vivo COPD model in mice under influence of inhalation of a tobacco smoke. It was shown, that such modeling is characterized not only authentic development of local lung COPD attributes (emphysema, bronchial deformation), but also of system symptoms of this disease, in particular, systemic endothelial dysfunction. The received results confirm an opportunity of successful use of the described way in vivo COPD modeling in mice with tobacco smoke for studying various, including system aspects of this widespread disease.

**Key words:** chronic obstructive illness of lungs, experimental modelling, tobacco smoking, mouse.

*Brodskaya T.A.* – Ass., e-mail: brodskaya@mail.ru

*Nevzorova V.A.* – proffessor, e-mail: vgm.nauka@mail.ru

*Geltser B.I.* – proffessor

*Kotsyurby E.A.* – Ass., e-mail: vgm.nauka@mail.ru

*Agafonova I.G.* – Ass., e-mail: paluk@mail.ru

*Lukyanov P.A.* – proffessor, Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of the Far eastern department of the Russian Science Academy, e-mail: paluk@mail.ru